A U B E P I N E

CRATAEGUS OXYACANTHA

Extraits du compte rendu bibliographique

ETUDE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE DE L'AUBEPINE

A) ACTION DE L'AUBEPINE DANS LES MALADIES CARDIAQUES

I Etude clinique d'un extrait d'Aubépine (Crataegutt) dans les maladies cardiaques d'origine ischémique, ou liées à une hypertension artérielle : étude multicentrique en double aveugle versus placebo, réalisée au Japon en 1981. Departement de cardiologie de l'hôpital de Tonar, sous la direction de Mitsuaki Iwamoto (Planta Medica journal of medicinal plant research - 35 -).

Méthode d'étude :

Observation en double aveugle en milieu hospitalier de l'effet d'un traitement en ambulatoire au Crataegus comparé à un placebo sur les troubles de l'insuffisance cardiaque avec analyse statistique des résultats.

Les médecins sélectionnent 102 patients souffrant d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique ou hypertensive aux stades II et III (classification de la New York Heart Association) après que tout signe d'angine de poitrine ait été écarté.

Les symptômes retenus sont :
Nycturie- Dyspnée d'effort - Palpitations - Sensations douloureuses dans la poitrine - Oedèmes de stase.

La pression diastolique pour tous les malades est inférieure à 114 mm Hg, la pression systolique n'étant pas limitée.

Autant que possible, toute médication associée est évitée sauf si les patients sont déjà traités depuis plus d'un mois avec un médicament et que leur insuffisance cardiaque est toujours aux stades II et III.

Mode d'emploi et posologie :

Dragées de Crataegus à 30 mg d'extrait d'Aubépine et dragées de Placebo identiques.

6 dragées par jour en 3 prises après les repas durant six semaines avec possibilité de 6 à 9 dragées par jour, selon avis du médecin traitant, à partir de la troisième semaine.

Paramètres de l'essai :

Six paramètres sont évalués toutes les deux semaines :

- Symptômes subjectifs : Dyspnées - Palpitations - Sensations douloureuses dans la poitrine
- Symptômes objectifs : Oedèmes de stase - Nycturie - Oligurie.

Les autres paramètres étudiés sont :

- Electrocardiogramme avec prise en compte de 4 critères :
  - Modifications ischémiques de ST et T
  - Extrasystoles
  - Hypertrophie ventriculaire gauche
  - Fréquence des battements cardiaques
- Electrocardiogramme après effort
- Pression artérielle
- Pouls
- Radiographie thoracique
- Protéinurie
- Transaminases hépatiques et cardiaques.

Cotation

L'amélioration de l'état général, l'amélioration de chacuns des symptômes subjectifs et objectifs, l'analyse générale du résultat des tests de la fonction cardiaque sont définis en "degrés" par rapport à l'état de santé de départ :

- Amélioration de 3 à 4 degrés : amélioration nette		
- Amélioration de 2 degrés : amélioration modérée		"Amélioration"
- Amélioration de 1 degré : amélioration légère		
- Si l'état reste identique : sans changement		"Pas d'amélioration"
- Aggravation de 1 degré ou plus: Aggravation		

Pour l'E.C.G. : Amélioration - Sans changement -
Aggravation - Analyse impossible

Résultats

Sur 102 patients traités, 14 n'ont pas suivi le protocole et 8 autres ne sont pas revenus aux visites.
L'analyse porte donc sur 80 patients. L'ouverture des scellés de codage montre que 35 patients étaient traités par le Crataegus,

45 patients étaient traités par le Placebo.

L'analyse statistique met en évidence qu'au départ les deux groupes de malades ne diffèrent pas et sont comparables.

EFFICACITE DU TRAITEMENT

Tableau récapitulatif

Critères	Pourcentage d'amelioration		Différence significative entre les deux groupes
	Crataegus	Placebo	
Etat général	77,1 %	48,9 %	$p < 0,01$
Symptômes subjectifs	80 %	55,6 %	$p < 0,001$
Fonction cardiaque en général	74,3 %	46,7 %	$p < 0,01$
Dyspnées	76,5 %	43,9 %	$p < 0,01$
Palpitations	75,9 %	41,2 %	$p < 0,01$
Sensations de malaise dans la poitrine	71 %	58,5 %	N.S.
Oedèmes de stase circulatoires	83,3 %	45,5 %	$p < 0,05$
Nycturie	59,1 %	39,8 %	N.S.
Oligurie	71,4 %	50,0 %	N.S.
Radio thoracique (stase pulmonaire)	81,8 %	45 %	$p < 0,05$
Protéinurie	40,0 %	60,0 %	N.S.

Les résultats de l'E.C.G. ne montrent pas de changement pour les deux groupes.

Chez le groupe Placebo, il y a après traitement tendance à l'augmentation des pressions diastoliques et systoliques ainsi que de la fréquence cardiaque.

Chez le groupe Crataegus, il y a tendance à la baisse ou baisse non significative de ces deux valeurs. Le paramètre "Pression artérielle moyenne x Fréquence cardiaque" chute de façon significative ($p < 0,05$) dans ce groupe.

Pour les autres critères étudiés, aucune différence notable n'a été enregistrée.

Effets secondaires

Dans le groupe Crataegus, un cas a été relevé : nausées, malaises disparaissant spontanément et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Conclusion

Le crataegus s'est montré supérieur au Placebo, tant sur les symptômes objectifs que subjectifs. L'Aubépine améliore le métabolisme du myocarde dans les maladies cardiaques.

II Essai clinique d'une preparation de crataegus pentaerythrityltetranitrate chez des malades du grand âge atteints de sclérose des coronaires (A. Beier, RP Königstein et V Samec), en association à des digitaliques et à des dérivés nitrés (Wiener Medizinische wochenschrift 1974 - 10).

Méthode d'étude :

Dans un hôpital sont sélectionnées 63 personnes de 70 à 90 ans atteintes de sclérose coronaire sévère à l'origine de décompensation cardiaque chronique, accompagnée de sténose cardiaque douloureuse et troubles du rythme. Leur état nécessite un traitement par digitaliques et dérivés nitrés, la plupart du temps.

Chez ces personnes équilibrées au mieux avec des digitaliques si nécessaire est mené un essai en double aveugle.

Traitement :

Les patients sont séparés en deux groupes recevant :

- La préparation n° 1 (Nitro - Crataegus)

Pentaérythrityltétranitrate (PETN)	30 mg
Extrait de feuilles de Crataegus	10 mg
Extrait de fruits de Crataegus	40 mg

- La préparation n° 2

Pentaérythrityltétranitrate (PETN)	30 mg

selon le schéma suivant :

Périodes	Groupe I	Groupe II
Prépériode : 2 semaines	Digitaliques si nécessaire plus dérivé nitré retard	
Période test n° I 5 semaines	Digitaliques si néces-saire + 2 x 1 dragée de préparation n° 1	Digitaliques si néces-saire + 2 x 1 dragée de préparation n° 2
Période contrôle : 2 semaines	Digitaliques si nécessaires plus dérivé nitré retard	
Période test n° II : 5 semaines	Digitaliques si néces-saire + 2 x 1 dragée de préparation n° 2	Digitaliques si neces-saire + 2 x 1 dragée de préparation n° 1

Les deux préparations sont d'apparence identique.

Paramètres d'objectivation de l'essai

5 electrocardiogrammes au repos et après l'effort
Pression artérielle
Pouls
Symptômes associés à l'état.

Résultat

* Parmi les 63 patients traités, deux sont morts de décompensation cardiaque. Il reste donc 61 patients, 6 hommes et 55 femmes comparables au départ du point de vue statistique

* Pour les 7 patients ne nécessitant pas de traitement digitalique associé, on constate :

  . Pas de différence entre les résultats du traitement par PETN seul et Nitro-Crataegus :
    3 cas

  . Patiente atteinte de stase pulmonaire fréquente montrant un pouls plus rythmé avec le Nitro-Crataegus qu'avec le PETN seul :
    1 cas

  . Nitro-Crataegus mieux supporté sur le plan gastrique que le PETN seul qui entraîne une forte diurèse :
    1 cas

  . Pouls plus rythmé sous Nitro-Crataegus que sous PETN seul :
    1 cas

  . Pression artérielle plus stable sous Nitro-Crataegus que sous PETN seul :
    1 cas

Sur 7 cas, il y a donc 4 améliorations : l'échantillonnage est cependant trop faible pour se livrer à une analyse statistique.

* Pour les 54 patients traités par digitalique, on constate :

  . Pas de différence entre les résultats du traitement par PETN seul et Nitro-Crataegus : 38 cas

  . Récidive d'infarctus du myocarde sous PETN : 1 cas

  . Récidive d'infarctus du myocarde sous Nitro-Crataegus :
  1 cas

  . Pression artérielle plus stable sous Nitro-Crataegus que sous PETN seul :
  6 cas

  . Fonction cardiaque plus rythmée sous Nitro-Crataegus que sous PETN :
  3 cas

  . Sous Nitro-Crataegus, pas d'attaque, sous PETN seul, cas rares mais enregistrables d'angine de poitrine :
  4 cas

  . Sous PETN seul grande fatigabilité, non observée avec le Nitro-Crataegus :
  1 cas

L'analyse statistique par le test de Wilcoxon montre une amélioration dans 25 % des cas ($p > 0,001$) sous thérapie avec le Nitro-Crataegus.

Sans digitaliques, les résultats auraient sans doute été meilleurs.

Conclusion : l'association digitaliques - Nitro-Crataegus est bénéfique et préférable à la combinaison digitalique dérivé nitré retard.
L'effet de l'Aubépine se manifeste ici par une rythmisation du fonctionnement cardiaque, stabilisation de la Pression sanguine, diminution du nombre des attaques sténo-cardiaques.

B ACTION DE L'AUBEPINE SUR LA PRESSION ARTERIELLE

I Traitement de l'hypertension arterielle par la teinture de Crataegus à haute dose.

Combemale, Legrand et coll. Paris medical - Décembre 1944 - (21).

Une étude a été menée sur des malades hypertendus externes et hospitalisés, le but étant de traiter cette hypertension artérielle avec une teinture alcoolique (60°) de Crataegus à haute dose.

Traitement

- Malades externes (11) : 3 à 6 grammes de teinture alcoolique en 3 prises durant 15 jours à plusieurs semaines pour certains
- Malades hospitalisés (12) : 3 grammes de teinture alcoolique de Crataegus pendant 8 jours

Analyse des résultats

- Pour les malades externes, on compare la tension initiale à la tension en fin de traitement
- Pour les malades hospitalisés, on compare la tension initiale, la tension en cours de traitement puis 12 et 20 jours après arrêt de ce traitement.

Résultats

Les résultats obtenus sont considérés comme bons : dans la plupart des cas la tension est abaissée de façon notable: 2 à 7 mm de Hg. La chute de tension est d'autant plus importante que la tension initiale est forte. La teinture de Crataegus a peu d'effets sur les sujets normaux et les hypertendus légers.

Remarque

- Des doses plus élevées (6 g/jour) ne donnent pas des résultats beaucoup plus favorables.
- L'action hypotensive persiste une douzaine de jours après arrêt du traitement parfois 20 jours, après quoi elle retourne à son niveau initial.
- Il est parfois intéressant de prolonger le traitement un certain temps.
- Aucun signe d'action cumulative.

Conclusion

"La teinture de Crataegus, dénuée de toute toxicité, possède une action hypotensive non négligeable qui mérite de la faire figurer en bonne place dans l'arsenal thérapeutique de l'Hypertension".

II Etude de l'emploi d'extraits injectables de Crataegus dans les cas d'artérite oblitérante des membres inférieurs.

L. di Renzi et coll. - 1968 - Boll. della Societa italiana di cardiologia (52)

But de l'étude

Utilisation d'extraits injectables de Crataegus (cardiplant ®) riches en flavanoïdes dans la thérapie des troubles de la circulation artérielle périphérique et recherche d'un effet vaso-actif.

Méthode

Sont choisis 20 sujets des deux sexes de 42 à 65 ans atteints d'artériopathie à évolution oblitérante des membres inférieurs pendant la phase dite "d'engagement artériolaire" (classification de Condo--relli).

Après la prise de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, enregistrement rhéographique aux membres inférieurs à l'état de repos puis une marche de longueur variable selon les sujets mais déterminant l'apparition d'une claudication, les patients reçoivent par voie intra-veineuse 2 ampoules d'extrait de Crataegus (= 0,14 g d'extrait au total).

Après une période de récupération les mêmes tests sont répétés.

Paramètres de l'analyse

Comparaison avant et après administration du Crataegus de :

- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle
- Aire inscrite sous la courbe rhéographique relative à 1,5 m de tracé et correspondant à une minute d'enregistrement. Sont retenues les variations supérieures ou inférieures à 10 % de la valeur de base.

Résultats

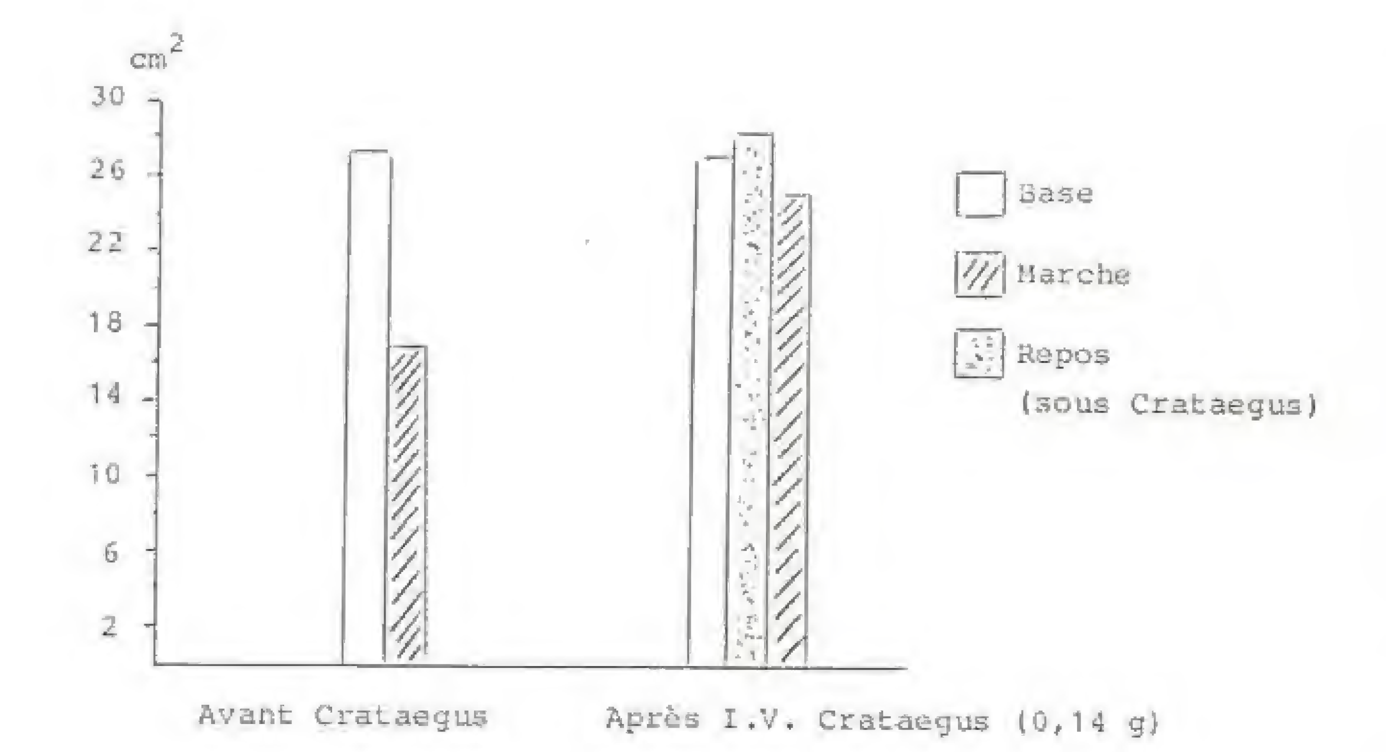
L'administration du Crataegus provoque :

- Sur la fréquence cardiaque : au repos une certaine tendance à la diminution, (de 8 battements/minute)
- Sur la pression artérielle : au repos variations légères. Pour la plupart des cas, la pression systolique baisse de 5 à 10 mm Hg, la pression diastolique de 5 mm Hg.

- Sur le rhéogramme périphérique des membres inférieurs : valeurs moyennes de l'aire inscrite sous l'onde rhéographique de 1,5 m de tracé continu pour 20 sujets traités :

ase re cm^2/mn	Après la marche Aire cm^2/mn	Base Aire cm^2/mn	Après I.V. de Crataegus	
			Au repos	Apres la marche
27,6	17,2	27,3	28,5	25,2

Surface moyenne de l'aire inscrite sous la courbe rhéographique relative à 1,5 m de tracé continu chez 20 sujets :



Interprétation des résultats

L'administration I.V. de Crataegus provoque de modestes tendances à bradycardie et hypotension.

Mais surtout l'administration de Crataegus détermine au repos une augmentation non constante de l'aire inscrite sur la courbe rhéographique et empêche la réduction de cette aire après exercice musculaire alors que avant traitement cette aire diminue par l'exercice et qu'apparaissent en même temps les troubles de la claudication.

Conclusion

Le Crataegus préserve partiellement de l'ischémie post-contractionnelle une grande partie des sujets traités.

C EFFET SEDATIF DE L'AUBEPINE SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Cette activité sédative de l'Aubépine a été relevée par plusieurs auteurs lors des traitements suivants : insuffisance cardiaque - Hypertension.

Herfort et Letzer (11) traitant 50 patients pour érétisme cardiaque observent par un traitement à l'Aubépine la normalisation de S - T sur l'E.C.G., la disparition de la stase circulatoire. Ils constatent toujours une activité sédative, disparition des céphalées et des troubles du sommeil.

Dans la revue de Phytothérapie, 1954, Leclerc (39) fait les mêmes observations chez des sujets hypertendus soumis à l'action de la teinture d'Aubépine : les effets de la médication se traduisent par l'abaissement de la pression artérielle, par la sédation de l'érétisme cardio-vasculaire, par la disparition ou diminution de la dyspnée, de l'insomnie, de la céphalée, de l'angoisse et des vertiges.

Selon Brel(Revue de Phytothérapie 1930 - 20), Gilbert Robin "imprègne" d'Aubépine ses jeunes sujets nerveux, agités, coléreux en les soumettant pendant des semaines à un traitement quotidien de 6 cuillerées à café d'extrait par jour. Pour lui, l'extrait d'Aubépine remplace avec bonheur les barbituriques chez les déçus, mélancoliques, surmenés, chaque fois que le système nerveux est hyper-exalté.

<u>Activité de dérivés de Crataegus oxyacantha en dermocosmétique fonctionnelle</u> - Loughi Rocchi et Coll. (Fitoterapia - 1984 -(41).

Evaluation d'un extrait de C. oxyacantha riche en flavonoïdes sur 50 sujets jeunes des 2 sexes, présentant une peau normale ou souffrant d'acné vulgaire ou rosacée. Tous ont eu des applications de liposomes contenant l'extrait de Crataegus pendant au moins 30 jours.

Certains flavonoïdes ont fait preuve d'une activité sur la paroi des capillaires et probablement sur la paroi périvasculaire. C'est la raison pour laquelle il a été décidé de tester l'activité d'un extrait de Crataegus en applications externes dans les cas de perturbations de la microcirculation cutanée.

Le choix des liposomes de phosphatidylcholine comme excipient semble être approprié comme étant le véhicule le plus simple, sachant que les liposomes de phospholipides favorisent grandement la pénétration des principes actifs.

Les résultats ont été statistiquement significatifs sur la séborrhée, l'erythrose l'hydratation du stratum corneum, la rugosité de la peau. Les résultats sont cottes bons dans 73,3 % des cas, moyens dans 19,5 % et nuls dans 4,3 % des cas.

Les résultats thermographiques suggèrent que des facteurs microcirculatoires jouent un rôle dans la genese de l'hypersécrétion sébacée.

Conclusion

° La préparation testée n'a pas d'effets indésirables même appliquee sur des peaux sensibles

° Elle possède un effet antiséborrhéique précoce, sans effet rebond d'hypersécrétion

° Elle possède une activité protectrice des capillaires düe à l'extrait de Crataegus, se manifestant par la réduction ou disparition de la congestion capillaire responsable d'érythrose

° Elle possède une activité anti-inflammatoire bénefique dans le traitement de l'acne

° Elle augmente la microcirculation sanguine assurant ainsi une meilleure nutrition de la peau, disparition de l'érythème.
  Il s'ensuit une amélioration de l'hydratation et de l'élasticité de la peau.

Son utilisation est donc recommandée dans séborrhée, acné, rougeur, rugosité et pour hydrater le stratum corneum.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ANCIENS USAGES DE L'AUBEPINE (20)

Aux temps préhistoriques, l'Aubepine aurait joué un rôle alimentaire grâce à ses baies. Les Grecs faisaient presider l'Aubepine aux cerémonies nuptiales. L'arbre était également cense proteger de la foudre.

Son utilisation en thérapeutique n'etait pas importante autrefois : Lemery la conseille comme excellent antihémorragique pour son action astringente. Tragus recommande les fleurs d'Aubepine contre la pleurésie, Culbert contre la leucorrhée et des Crescences contre la goutte.

Ce n'est que vers la fin du XVIIeme siècle qu'une action anti-spasmodique est entrevue.

En 1841, on etudie d'abord l'écorce puis les feuilles et les fleurs. En 1846, le Docteur Jennings de Chicago signale son action sur les nerfs modérateurs du coeur, déterminant l'équilibre entre la pression générale du sang et la force des battements ; l'Aubepine lui parait en outre utile au systeme nerveux par son heureuse influence sur le sympathique et sur le plexus solaire. En 1910, son collègue Reilly signale son utilité chez les malades intolérants à la digitale et Clément en fait un remède souverain contre l'angine de poitrine.

En France, on connait l'Aubepine depuis 1909 grâce à Leclerc et Renon qui en 1914 parlent de l'action sédative exercée sur le système nerveux et sur le systeme sympathique du coeur par l'heureuse association de l'Aubepine et de la Thiosamine. Leclerc utilise l'Aubépine comme toni-cardiaque, comme sedatif neuro-végétatif (angoisse, insomnies, vertiges, éréthisme cardiaque), pour lutter contre l'hypertension.
Elle est inscrite à la Pharmacopee Française depuis 1937 (fleurs).

INDICATIONS ACTUELLES

I DOMAINE CARDIO-VASCULAIRE

Voie orale

- Insuffisance coronarienne légère (45) :
  Forme hypodynamique de l'angine de poitrine (45) (8)
- Certains troubles du rythme (2) (8) (45)
- Traitement d'appoint dans l'insuffisance cardiaque (2), en particulier coeur sénile ou l'emploi de digitaliques n'est pas toujours justifié au début. Une digitalisation precoce peut déterminer un endommagement iatrogène coronaire et cardiaque (45).

Formes d'emploi et posologie (2)

- Infusé (10 g/l infusion de 15 minutes) :
  250 ml 2 à 3 fois par jour
- Teinture : 1 à 5 g/jour
- Extrait fluide : 0,5 à 2 g/jour

II HYPERTENSION ARTERIELLE (29) (63) ATHEROSCLEROSE

Voie orale

Formes d'emploi et posologie (63)

- Teinture alcoolique au 1/5 : 20 gouttes avant chaque repas, 3 semaines par mois.

III SEDATIF NERVEUX ET ANTISPASMODIQUE (2) (29)

Voie orale

- Nervosite, émotivité, anxiété
- Bouffees congestives de la ménopause (20) (63)

- Insomnies
- Vertiges
- Terreurs nocturnes des enfants

Formes d'utilisation et posologie (43)

- Infusion : 1 cuillère à soupe de fleurs par tasse, 2 à 3 fois par jour
- Alcoolature à 20 % : 20 gouttes avant les 2 repas

IV ASSOCIATIONS USUELLES

1 Associations toni-cardiaques

. Gouttes toni-cardiaques (11)

Teinture d'Adonis]
Teinture d'Aubepine] aa 10 g

30 gouttes dans un peu d'eau , 3 fois par jour au milieu des repas.

. 1/8 mg Digoxine + 32 mg d'extrait sec de Crataegus (45).

2 Associations antispasmodiques et sédatives (63)

Teinture d'Aubepine	20 g	
Teinture de Passiflore Alcoolature de ballote	aa 10 g	40 à 60 gouttes 3 fois par jour

Teinture de Belladone	1 g	
Teinture de Crataegus Teinture de Passiflore	aa 10 g	20 gouttes dans un peu d'eau, 2 fois par jour (anxiéte - angoisses)

Teinture de Passiflore	aa 3 g	Une cuillère à café
Teinture de Crataegus		dans un peu d'eau
Teinture de Valériane	4 g	(sédatif cardio-vasculaire).
Hydrolat de Menthe qsp 90 ml		

On l'associe également aux barbituriques et sympatholytiques de synthèse(2).

Nombreuses spécialités (16) : en 1974, 74 spécialites contiennent un extrait de crataegus ; plusieurs sont inscrites au Vidal (13).

. 2 spécialités à base d'extrait pur. Les indications revendiquees sont :

palpitations, éréthisme cardio-vasculaire, hypertension artérielle, algies veineuses, cardialgies, états nerveux de la ménopause, petits états anxieux, insomnies, énurésies, adjuvant ou intercalaire des cures digitaliques.

. Les autres sont des formules composees où l'Aubépine est associée avec : barbituriques

Extraits végétaux sédatifs (Passiflore - Balotte)
Papavérine
Substances "vitaminiques P" (flavonoïdes, Marron d'Inde)
Belladone, Jusquiame
Bromures
Quinine, Quinidine
Noix vomique
Gui, Strophantus
Ergotamine.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

ETUDE DE LA TOXICITE DES EXTRAITS D'AUBEPINE SUR L'ANIMAL

A) TOXICITE AIGUE

Peu de données ont été publiees et les chiffres sont difficilement comparables en raison de l'hétérogénéité des extraits. Cependant ces extraits sont toujours cités comme peu toxiques.

Etudes realisées à la Faculte de Chimie et Pharmacie de Tübingen - Allemagne - 1981 - (6).

Substance	Animal	Dose et voie	Remarques
Esbericard (32)	Cobaye narcosé	15,25 ml/kg IV en continu	Action chronotrope négative sur l'ECG ; mort par arrêt cardiaque
Crataegutt (58)	Cobaye narcosé	2,15 ml/g IV en continu en 20'	Mort par paralysie respiratoire, le coeur continu à battre 30' avec une fréquence réduite.
	Cobaye narcosé	4,2 ml/g voie orale	Arrêt respiratoire apres 3 h 1/2, le coeur bat 30' à un rythme ralenti.
	Cobaye narcosé sous assistance respiratoire	7,5 ml/g IV en continu	Arrêt du coeur par bradycardie
Procyanidines oligomériques (53)	Souris	160 mg/kg IP	
Phlobaphènes (32)	Cobaye narcosé	15,7 ml/kg IV	
Heptahydroxyflavonbioside (14)	Lapin	80-100 mg/kg IV	Arrêt cardiaque en diastole
	Cobaye	46,3 mg/kg IV	

Dose letale 50

Substance	Animal	Voie	DL 50
Extrait total alcoo--lique de feuilles 20 % (6)	/	IV IP orale	390 mg/kg 2610 mg/kg > 6 g/kg
Procyanidines dimériques (53)	Souris	IP SC	130 mg/kg > 300 mg/kg
Heptahydroxy-flavonbioside (14)	Souris	IV	175 mg/kg

B) TOXICITE CHRONIQUE (6)

Peu d'études de toxicité chronique ont été faites. Il est fait état d'une étude de l'administration journalière d'une teinture d'Aubépine chez le cobaye. 0,5 ml/100 g conduit à sa mort en 33-46 jours, il n'y a pas de modification de l'ECG mais on trouve des nécroses hepatiques vraisemblablement dues à l'alcool.

Il n'existe pas d'etudes de cancérogénèse ni de donnée sur la toxicité foetale.

Conclusion (6)

Compte tenu des résultats des études de toxicité aiguë ainsi que de l'utilisation de ces extraits de plantes dans la thérapeutique depuis plus de 100 ans chez de nombreux patients chez lesquels il n'a été mis en evidence ni effet secondaire, ni toxicité, il est admis que la toxicité de l'Aubépine peut être considerée comme tres faible.

TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES DE L'AUBEPINE CHEZ L'HOMME

Les auteurs s'accordent à reconnaître l'absence de toxicité de l'Aubépine (6).

Pour Leclerc (39) " un précieux avantage de la médication à l'Aubépine est d'être dépourvue de toute toxicité et de ne jamais provoquer d'accumulation dans l'organisme ce qui permet de la prescrire même chez les malades dont la fonction rénale est entravée".

Les fiches de pratique officinale de la Pharmacopée Française (juillet 1979) signalent qu'à doses très élevées, il y aurait cependant risque de dépression respiratoire et cardiaque avec bradycardie (2).

Lors d'expérimentations cliniques, un cas de nausées a également été signalé (35).

PLANTES STABILISÉES
SUSPENSIONS INTÉGRALES DE PLANTES FRAICHES

S.I.P.F. D'AUBEPINE
Crataegus oxyacantha (Rosacées)

Bibliographie

1. Pharmacopée Française, IXème édition, monographies I « Aubépine *Crataegus oxyacantha* L. Rosacées ».

2. Pharmacopée Française, Liste des fiches de documentation de pratique officinale ; « Aubépine, *Crataegus oxyacantha*, Rosacées » IXème édition, juillet 1979.

3. Codex médicamentarius gallicus « Aubépine, *Crataegus oxyacantha* L. Rosacées » 1937 p. 84-85.

4. Comité interministériel des Plantes Médicinales et à essences. Nos plantes médicinales de France. « Aubépine » fiche N° 31.

5. Seminar « Phytopharmaka und neues Arzneimittelgesetz Zulassungsvoraussetzungen am Beispiel Crataegus » Deutsche Apothekerzeitung (1976), 39, p. 1414-1416.

6. Ammon, Händel « Crataegus. Toxikologie und Pharmakologie Teil I : Toxizität » Planta medica « (1981) 43, 2, p. 105-120.

7. Ammon, Händel « Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie Teil II : Pharmakodynamik » Planta medica (1981) 43, 3, p. 209-239.

8. Ammon, Händel « Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie Teil III : Pharmakodynamik und Pharmakokinetik » Planta medica (1981) 43, 4, p. 313-322.

9. Anon, Groupe travail Pharmacognosie - Monographies « Aubépine (Sommités fleuries) » (1984) - 5 janvier.

10. Beier, Königstein, Samec « Klinische Erfahrungen mit einem Crataegus Pentaerythrityltetranitrat - Kombinationspräparat bei koronarsklerotisch bedingten Herzerkrankungen im hohen Lebensalter. Eine Doppelblindstudie bei 61 patienten » Wiener medizinische Wochenschrift (1974) 24, p. 378-381.

11. Benigni, Capra, Cattorini « Biancospino ». Piante Medicinali Chimica Farmacologica e terapia, Inverni della Beffa, Milano (1964) 1, p. 143-157.

12. Beretz, Haag-Berrurier, Anton « Choix de méthodes pharmacologiques pour l'étude des activités de l'Aubépine » Plantes médicinales et Phytothérapie (1978) - 2, 4, p. 305-314.

13. Beretz « Etude de quelques propriétés pharmacologiques des Crataegus sp (Rosacées). Effets de polyphénols sur l'A M P 3', 5' cyclique Phosphodiestérase ». Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg (1979).

14. Bersin, Müller, Schwarz « Über Inhaltsstoffe von *Crataegus oxyacantha* L. 3. Mitteilung : Heptaoxy flavanglykosid » Arzneimittel Forschung (1955) 5, 8, p. 490-1.

15. Berlin « Neues vom Crataegus » Schweizerische Apotheker Zeitung (1957) 95, 21, p. 403-409.

16. Bézanger - Beauquesne, Pinkas, Torck « *Crataegus oxyacantha* L. Les plantes dans la thérapeutique moderne. Ed. Maloine. Paris (1975) p. 164-166.

17. Bohinc, Korbar « Active Substances Common to Flos Chamomillae, Herba Absinthiae, Flos Crataegi and Herba Rutae » Farm. Vestn (1961), 12, 3, p. 185-191.

18. Bohme, Hartke « Weissdornblätter mit Blüten. Crataegifolium cum flore » Deutsches Arzneibuch. 8 Ausgabe Kommentar Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH Stuttgart (1978), p. 802-808.

19. Brauch, Bienroth « Wirkung eines wässrigen Crataegusextraktes auf den peripheren Kreislauf von Hunden » Arzneimittel Forschung (1960), 10, 2, p. 127-129.

20. Brel « L'aubépine, *Crataegus oxyacantha* » Revue de Phytothérapie (1938), 2, 6, p. 13-16.

21. Combemale, Legrand, Pairot, Desruelles « Traitement de l'hypertension artérielle par la teinture de Crataegus à haute dose ». Paris Médical (1944), 1, 127, p. 211-213.

22. Dau « Der Weissdorn. *Crataegus oxyacantha* L. », Dauer Hamburg. Hänsischer Gildenverlag (1941), p. 9-97.

23. Dolisos « *Crataegus oxyacantha*. Dossier d'une plante cardiotonique » Centre de documentation Dolisos. Paris.

24. Fiedler, Hildebrand, Neu « Weitere Inhaltsstoffe des Weissdorns : Der Nachweis von Cholin und Acetylcholin » Arzneimittel Forschung (1953), 3, p. 436-437.

25. Fiedler « Weitere Inhaltsstoffe des Weissdorns ». Zum papierchromatographischen Nachweis von Chlorogensäure und Kaffeesäure. Arzneimittel Forschung (1954), 4, 1, p. 41-45.

26. Fisel « Neue Flavonoide aus Crataegus. 1 Mitteilung : Die Isolierung eines acetylierten Vitexin - 4' - rhamnosids aus *Crataegus monogyna* L. » Arzneimittel Forschung (1965), 15, 12, p. 1417-1424.

27. Fisel « Neue Flavonoide aus Crataegus. 2 Mitteilung : Die Isolierung eines Gemisches aus Rutin und Quercetin - 3 - Rhamnogalaktosid aus *Crataegus monogyna* L. » Arzneimittel Forschung (1966), 16, p. 80-82.

28. Földi, Solti, Kovach, Ikkam « Elektrokardiographische Studien über die Wirkung eines Extraktes aus *Crataegus oxyacantha* », Arzneimittel Forschung (1959), 9, 3, p. 163-166.

29. Fort « Aubépine » Guide de traitement par les plantes médicinales et phytocosmétologiques » Ed. Heures de France Paris (1976), p. 48-49.

30. Grandpierre, Lemaire « Effets du Crataegus sur l'activité électrique du cerveau ». La Presse Médicale (1950), 58, 4, P. 52.

31. Guendjev « Experimental myocardial infarction of the Rat and stimulation of the revascularisation by the flavonoid drug Crataemon » Arzneimittel Forschung (1977), 27, 8, p. 1576-1579.

32. Hahn, Könighammer, Oberdorf « Darstellung und pharmakologische Untersuchungen eines neuen therapeutischen Wirkstoffes aus *Crataegus oxyacantha* », Arzneimittel Forschung (1960), 10, 10, p. 825-829.

34. Hölzl, Strauch « Untersuchung zur Biogenese der Oligomeren Procyanidine von Crataegus. 1 [^{14}C] Acetatinkorporation zur Präparation von markierten Procyanidinen ». *Planta Medica* (1977) 32, p. 141-151.

35. Iwamoto, Ishizaki « Klinische Wirkung von Crataegus ® bei Herzerkrankungen ischämischer und / oder hypertensiver Genese. Eine multizentrische Doppelblindstudie » Planta Medica (1981), 42, 1, p. 1-16.

36. Jaggy « Ein Spermidinderivat aus Crataegus Blüten » Planta Medica (1978), 33, 3, p. 285.

37. Kery, Verzar-Petri, Szabo « Comparative examination of the flavonoids of *Crataegus oxyacantha* L. and *Crataegus monogyna* Jacq ». Acta Pharmaceutica Hungarica (1977), 47, p. 11-23.

38. Kranen, Fiedler « Inhaltsstoffe der Crataegus 8. Mitteilung Adenosin, Adenin, Guanin, Harnsäure » Arzneimittel Forschung (1961), 3, 12, p. 757-758.

39. Leclerc, Decaux, Vesley-Leclerc « La phytothérapie de l'hypertension artérielle » Revue de Phytothérapie (1954), 18, 137, p. 7-13.

40. Lewak « Determination of the degree of polymerisation of Leucoantho-cyanidins » Phytochemistry (1968), 7, 4, p. 665-667.

41. Lianghi, Rocchi, Gezzi, Castelpietra, Curri « Activity of *Crataegus oxyacantha* derivatives in functional dermatoses » Fitoterapia (1984), 55, 2, p. 87-99.

42. Maghami « Aubépine - *Crataegus oxyacantha* L. » Culture et cueillette des plantes médicinales Ed. Hachette Paris (1979) p. 174-175.

43. Maurin « Aubépine - Crataegus » Plantes et Système Nerveux Ed. Masson Paris (1983), p. 30-31 - 132 - 152 - 153.

44. Mävers, Hensel « Veränderungen der lokalen Myokarddurch- blutung nach oraler Gabe eines Crataegusextraktes bei nichtnarkotisierten Hunden » Arzneimittel Forschung (1974), 24, 5, p. 783-785.

45. Muth « Indikationen zur Behandlung mit Crataegus » Therapie der Gegenw. (1976), 115, p. 242-249.

46. Nikolov, Batyuk, Kovalev, Ivanov « Glycoflavonoids of *Crataegus monogyna* » Chemistry of Natural Compounds (1973), 9, 1, p. 110.

47. Nikolov, Batyuk, Ivanov « Crataside - A new Flavonol Glycoside from *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* » Chemistry of Natural Compounds (1973), 9, 2, p. 150-151.

48. Nikolov, Vodenicharov « Di - C - Glycosides from *Crataegus monogyna* » Chemistry of Natural Compounds (1975), 11, 3, p. 436-437.

49. Nikolov, Seligmann, Wagner, Horowitz, Gentili « Neue Flavonoid Glycoside aus *Crataegus monogyna* und *Crataegus pentagyna* » *Planta Medica* (1982), 44, p. 50-53.

50. Panganova, Pavlova, Dimov « On the Analysis of Flavonoids » Pharmazie (1980), 35, 8, p. 501-502.

51. Paris, Moyse « Aubépine (*Crataegus oxyacantha* L.) » Précis de Matière Médicale Ed. Masson Paris (1967), 2, p. 410-413.

52. Di Renzi, Cassone, Lucisano, Leggio, Gambelli « Sull'impiego di estratti iniettabili di Crataegus nella terapia dei disturbi del circolo arterioso periferico in soggetti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori » Bollettino della Società Italiana di Cardiologia (1969), 14, 4, p. 577-585.

53. Rewerski, Lewak « *Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weissdorn (Crataegus oxyacantha) isolierten Flavan-Polymeren*, Arzneimittel Forschung (1967), 17, p. 490-491.

54. Rewerski, Piechocki, Rylski, Lewak « Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weissdorn (*Crataegus oxyacantha*) isolierten oligomeren Procyanidine », Arzneimittel Forschung (1971), 21, 6, p. 886-888.

55. Richardson « Studies on the biogenesis of some simple amines and quaternary ammonium compounds in higher plants », Phytochemistry (1966), 5, p. 23-30.

56. Roddewig, Hensel « Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (oligomere Procyanidine) » Arzneimittel Forschung (1977), 27, 7, p. 1407-1410.

57. Schwabe, Neu « Pharmakologische Prüfung einer aus Crataegus isolierten Substanz 10 Mitteilung », Arzneimittel Forschung (1960), 10, 1, p. 60-61.

58. Somm « Die Wirkung von Crataegus für sich und ihre Verbindung mit Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Adonis vernalis und Convallaria majalis auf das Herz des Meerschweinchens » Arzneimittel Forschung (1952), 2, 12, p. 562-568.

59. Thompson, Ayralian, Gura, Farnsworth « Preliminary Study of Potential Antiarrhythmic effects of *Crataegus monogyna* ». Journal of Pharmaceutical Sciences (1974), 63, 12, p. 1936-1937.

60. Thompson, Jacques, Haslam, Tanner « Plant Proanthocyanidins. Part I Introduction, the isolation, structure and distribution in nature of plant procyanidins » Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1972), 11, p. 1387-1399.

61. Trunzler, Schuler « Vergleichende Studien über Wirkungen eines Crataegus Extraktes, von Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin am isolierten Warmblüterherzen » Arzneimittel Forschung (1962), 12, 2, p. 198-202.

62. Tschesche, Heesch, Fugmann « Über Triterpenoide III Mitteil. : Zur Kenntnis der Crataegolsäure », Chem. Ber. (1953), 86, 5, p. 626-629.

63. Valnet « Aubépine *Crataegus oxyacantha*, Rosacées » Phytothérapie. Traitement des maladies par les plantes, 4ème édition. Maloine. Paris (1979), p. 206-208.

64. Vogel « Vorhersehbarkeit der Wirkung von Drogenkombinationen - ja oder nein », Arzneimittel Forschung (1975), 25, 9, p. 1356-1364.

65. Wagner, Grevel « Herzwirksame Drogen IV. Kardiotone Amine aus *Crataegus oxyacantha* », Planta Medica (1982), 45, p. 98-101.

66. Wagner, Tittel, Bladt « Analyse und Standardisierung von Arzneidrogen [illegible]